

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 7/48, 31/20, 31/355</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/56719</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/02854 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 28. April 1999 (28.04.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 20 392.6      7. Mai 1998 (07.05.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> GS DEVELOPMENT A.B. [SE/SE]; Jägerhillgatan 15, S-213 75 Malmö (SE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> HOPPE, Udo [DE/DE]; Alte Wassermühle, Am Mühlenholz 1, D-24598 Heidmühlen (DE). SCHREINER, Volker [DE/DE]; Eimsbütteler Chaussee 67, D-20259 Hamburg (DE). STÄB, Franz [DE/DE]; Bäckerstrasse 3, D-21379 Echem (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> WEBER-QUITZAU, Martin; Uexküll & Stolberg, Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> SKIN CARE AGENTS CONTAINING COMBINATIONS OF ACTIVE AGENTS CONSISTING OF VITAMIN A DERIVATIVES AND UBI- OR PLASTOQUINONES  <b>(54) Bezeichnung:</b> WIRKSTOFFKOMBINATIONEN AUS VITAMIN A-DERIVATEN UND UBI- ODER PLASTOCHINONEN ENTHALTENDE HAUTPFLEGEMITTEL  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to topical preparations containing one or more compounds chosen from group (A), which consists of vitamin A-acid or its derivatives, combined with one or more compounds chosen from group (B), which consists of ubiquinones and their derivatives and plastoquinones and their derivatives.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Vitamin A-Säure oder deren Derivaten, in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten.</p>		

**BEST AVAILABLE COPY**

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**WIRKSTOFFKOMBINATIONEN AUS VITAMIN A-DERIVATEN UND UBI- ODER PLASTOCHINONEN ENTHALTENDE HAUTPFLEGEMITTEL**

Die Erfindung betrifft topische Zubereitungen mit Ubichinonen und/oder Plastochinonen.

Die Haut altert bedingt durch endogene, genetisch determinierte Einflüsse. Exogene Faktoren, wie UV-Licht und chemische Noxen, können kumulativ wirksam sein und beschleunigen die natürlichen Alterungsprozesse. Es kommt zu zahlreichen degenerativen Prozessen, die je nach Größe der Einflußfaktoren u.a. zu folgenden strukturellen Veränderungen und Schäden in Dermis und Epidermis führen (Dermatoheliosis):

- a) Rückbildung des mikrovasculären Systems.
- b) Schlaffheit und Ausbildung von Falten teilweise aufgrund einer Abnahme und Quervernetzung des Kollagens, Akkumulation der Glucosaminoglycane (Grundsubstanz).
- c) Abflachung der Retezapfen. Damit verbunden ist die Verringerung der Fläche zwischen Dermis und Epidermis, über die Stoffe zur Ernährung und Entschlackung der Epidermis ausgetauscht werden.
- d) Eingeschränkter regenerativer Turnover in der Epidermis, verbunden mit fehlerhafter Ausbildung der Hornschicht (Verhornungsstörungen), die zur Hautaus-trocknung führt.
- e) Fehlerhafte Regulation von Zellteilung (Proliferation) und Zellreifung (Differenzierung) in der Epidermis, woraus zelluläre Atypien und der Verlust der Polarität resultieren.

f) Lokale Hyper-, Hypo- und Fehlpigmentierungen (Altersflecken).

Bei der Pathogenese von Akne, die besonders im jugendlichen Alter, aber auch in späteren Jahren auftritt, spielen sowohl die Überproduktion von Talgdrüsenlipiden durch überentwickelte Talgdrüsen (Talgdrüsenhyperplasie) als auch Verhornungsstörungen des Talgdrüsenausganges eine wesentliche Rolle. In beiden Fällen kommt es zu einer Anreicherung von Sebumlipiden, die den Nährboden für Akne-auslösende Bakterien bieten.

Für die Pigmentierung der Haut verantwortlich sind z.B. die Melanozyten, welche in der untersten Schicht der Epidermis, dem Stratum basale, neben den Basalzellen als - je nach Hauttyp, dem Stratum basale, neben den Basalzellen als - je nach Hauttyp entweder vereinzelt oder aber mehr oder weniger gehäuft auftretende pigmentbildende Zellen vorzufinden sind. Melanozyten enthalten als charakteristische Zellorganellen Melanosomen, die bei Anregung durch UV-Strahlung verstärkt Melanin bilden. Dieses wird in die Hornzellen (Keratinocyten) transportiert und ruft eine mehr oder weniger ausgeprägte bräunliche oder braune Hautfarbe hervor.

Melanin wird als Endstufe eines oxidativen Prozesses gebildet, in welchem Tyrosin unter Mitwirkung des Enzymes Tyrosinase über 3,4-Dihydroxyphenyl-2-Aminopropionsäure (Dopa), Dopa-Chinon, Leucodopachrom, Dopachrom, 5,6-Dihydroxyindol und Indol-5,6-chinon schließlich in Melanin umgewandelt wird.

Probleme mit Hyperpigmentierung der Haut haben vielfältige Ursachen bzw. sind Begleiterscheinungen vieler biologischer Vorgänge, z.B. UV-Strahlung (z.B. Sommersprossen, Ephelides), genetische Disposition, Fehlpigmentierung der Haut bei der Wundheilung bzw. -vernarbung oder der Hautalterung (z.B. Lentigines seniles).

Es sind Wirkstoffe und Zubereitungen bekannt, welche der Hautpigmentierung entgegenwirken. Im praktischen Gebrauch sind im wesentlichen Präparate auf der Grundlage von Hydrochinon, welche aber einesteils erst nach mehrwöchiger

Anwendung ihre Wirkung zeigen, deren sehr lange Anwendung andererseits aus toxikologischen Gründen nicht immer unbedenklich ist. Auch die Inhibierung der Tyrosinase mit Substanzen wie Kojisäure, Ascorbinsäure und Azelainsäure sowie deren Derivaten ist zwar geläufig, hat aber kosmetische und dermatologische Nachteile.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Produkte zur Pflege und Prophylaxe lichtgealterter bzw. zur Ausbildung von Akne neigender Haut sowie zur Behandlung insbesondere der unter a) - f) aufgeführten Folgeschäden der Lichtalterung und zur insbesondere kosmetischen Aufhellung („Skin Whitening“) von unerwünschter Pigmentierung der Haut.

Produkte zur Pflege, Prophylaxe und Behandlung lichtgealterter Haut sowie zur prophylaktischen Behandlung von Akne sind an sich bekannt. Sie enthalten z.B. Vitamin A-Säure. Ihre Wirkung auf die Strukturschäden bei Lichtalterung bzw. zur Minderung des Risikos der Akneentstehung ist allerdings umfangmäßig begrenzt. Die Verwendung Vitamin A-Säure-haltiger Produkte bedingt darüberhinaus oft starke erythematöse Hautreizungen. Insbesondere Vitamin A-Säure ist daher nur in geringen Konzentrationen einsetzbar.

Weiterhin sind kosmetische Zubereitungen mit Coenzym Q-10 aus der DE-A-33 09 850 bekannt, die zur Behandlung von Hautkrankheiten, zur Prophylaxe von dystrophischen und dysmetabolischen Zuständen der Haut und zur Anwendung bei chemischen und physikalischen Respirationsschäden oder bei verzögerter Respiration verbunden mit Alter und Abnutzung geeignet sind.

In der japanischen Offenlegungsschrift 58,180,410 ist die Eignung von Coenzym Q-10 für Kosmetika beschrieben. Es soll den Hautzellmetabolismus aktivieren und die Oxidation unterdrücken. Coenzym Q-10 hat im Resultat eine wichtige Funktion bei der Prävention von Hautschäden durch UV-Strahlen und der Prävention von Hautalterung. Bei 20 bis 40jährigen wird die Hautrauhigkeit gebessert, indem der Haut Feuchtigkeit gegeben wird.

Aus der WO95/26180 sind topische Zubereitungen bekannt, die Retinole, Retinale, beta-Carotin und Ubichinone oder Plastochinone enthalten.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es somit, Wege zu finden, die Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden. Insbesondere sollte die prophylaktische Wirkung bei Akne und die restrukturierende Wirkung bei Lichtalterung dauerhaft, nachteilig und ohne das Risiko von Nebenwirkungen sein.

Erfindungsgemäß werden diese Ziele von Hautpflegepräparaten erreicht, in denen Vitamin A-Säure oder deren Derivate in Kombination mit Ubichinonen und/oder Plastochinonen enthalten sind.

Gegenstand der Erfindung sind topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung und mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Vitamin A-Säure oder deren Derivaten, in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten.

Bevorzugt werden Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), kombiniert mit einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen aus der Gruppe (B).

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sein, und sie werden hier auch als Hautpflegeprodukte oder Dermatika bezeichnet. Sie dienen, wie auch die Wirkstoffe, zur Prophylaxe bei Akne und zur Pflege und Prophylaxe bei Lichtalterung und zur Behandlung lichtgealterter Haut und zur Aufhellung unerwünschter Pigmentierung der Haut.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Vitamin A-Säure oder deren Derivaten, in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten, zur Pflege und prophylaktischen Behandlung bei Akne und zur Pflege und Prophylaxe bei Lichtalterung und zur Behandlung lichtgealterter Haut und zur Aufhellung von unerwünschter Pigmentierung der Haut.

Gegenstand der Erfindung ist also auch die Verwendung der vorstehenden Zubereitungen und Wirkstoffe für die beschriebenen Zwecke, vorzugsweise aber die Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung der folgenden Erscheinungen a) bis f), insbesondere der Dermatoheliosis:

- a) Rückbildung des mikrovasculären Systems.
- b) Schlaffheit und Ausbildung von Falten teilweise aufgrund einer Abnahme und Quervernetzung des Kollagens, Akkumulation der Glucosaminoglycane (Grundsubstanz).
- c) Abflachung der Retezapfen. Damit verbunden ist die Verringerung der Fläche zwischen Dermis und Epidermis, über die Stoffe zur Ernährung und Entschlackung der Epidermis ausgetauscht werden.
- d) Eingeschränkter regenerativer Turnover in der Epidermis, verbunden mit fehlerhafter Ausbildung der Hornschicht (Verhornungsstörungen), die zur Hautaustrocknung führt.
- e) Fehlerhafte Regulation von Zellteilung (Proliferation) und Zellreifung (Differenzierung) in der Epidermis, woraus zelluläre Atypen und der Verlust der Polarität resultieren.
- f) Lokaler Hyper-, Hypo- und Fehlpigmentierungen (Altersflecken).

Die Bezeichnung Vitamin A-Säure und deren Derivate umfaßt all-trans-Retinsäure, auch Tretinoin oder Retinoesäure genannt, dessen Isomere, z.B. 13-cis-Retinsäure oder Isotretinoin und jeweils deren Derivate. Unter Derivaten sind z.B. auch Verbindungen zu verstehen, in denen die Carbonsäuregruppen mit Alkoholen verestert sind. Unter Isomeren der all-trans Retinsäure sind Verbindungen zu

verstehen, in denen eine oder mehrere, z. B. bis zu drei Doppelbindungen statt in trans-Konfiguration in cis-Konfiguration vorliegen.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Vitamin A-Säuren auf deren Derivaten sind insbesondere die Salze. Auch Ester der Carbonsäuregruppen dieser erfindungsgemäßen Verbindungen mit Alkoholen sind bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze oder Calciumsalze.

Geeignete Ester sind z.B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkanolen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Ihre Alkylreste können auch einfach oder mehrfach ungesättigt sein und z.B. eine, zwei oder drei Doppelbindungen besitzen.

Weitere geeignete Alkohole mit denen erfindungsgemäße Ester gebildet werden, sind Retinole und alpha-Tocopherole mit denen z.B. Retinolretinoat oder DL-alpha-Tocopheryl-retinoat (Tocoretinat) erhalten wird.

Bevorzugte Verbindungen der Gruppe (B) sind Ubichinone und deren Derivate.

Besonders bevorzugt werden Zubereitungen mit einem Gehalt an all-trans-Retinsäure und Coenzym  $Q_{10}$ .

Ubichinone (auch Coenzyme  $Q_n$ ) sind eine Gruppe von Substanzen, die an ihrem Chinonring n Isopren-Einheiten kettenförmig gebunden haben ( $Q_0$  -  $Q_{10}$ ). Ubichinone fungieren bei der biologischen, mitochondrialen Oxidation als Elektronenüberträger und spielen so eine bedeutende Rolle beim Energiestoffwechsel der Zellen. Plastochinone sind analoge Verbindungen aus dem Pflanzenreich, die bei der Photosynthese eine Rolle spielen. Besonders bevorzugt werden Coenzym  $Q_9$  und Coenzym  $Q_{10}$ .

Ubichinone (auch Coenzyme  $Q_n$ ) sind eine Gruppe von Substanzen, die an ihrem Chinonring n Isopren-Einheiten kettenförmig gebunden haben ( $Q_0$  -  $Q_{10}$ ). Ubichinone



fungieren bei der biologischen, mitochondrialen Oxidation als Elektronenüberträger und spielen so eine bedeutende Rolle beim Energiestoffwechsel der Zellen. Plastochinone sind analoge Verbinden aus dem Pflanzenbereich, die bei der Photosynthese eine Rolle spielen. In kosmetischen Zubereitungen finden Ubichinone seit langem Anwendung als Antioxidantien zum Schutz oxidationsempfindlicher Substanzen vor Sauerstoff-Radikal-induziertem Zerfall.

Mit „Ubichinone“ und „Plastochinone“ sind hier auch „Ubichinone und deren Derivate“ und „Plastochinone und deren Derivate“ gemeint.

Die Ubichinone sind aus der Literatur bekannt (z.B. „Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 9. Auflage, S. 4784-4785, oder „The Merck Index“, 11th Edition, Merck & Co., Inc. Rahway, N.Y., USA, Abstr. 9751 (1989)). Sie werden auch als Mitochinone oder Coenzyme Q bezeichnet. Die Anzahl der Isopren-Einheiten in der Seitenkette wird mit n in der Bezeichnung Coenzyme Q-n angegeben, worin n eine ganze Zahl bedeutet. Bevorzugt werden Ubichinone oder Coenzyme Q-n mit  $n=0-12$ , besonders bevorzugt  $n=1-12$  und insbesondere  $n=6$  bis 10. Gegenstand der Erfindung ist also auch der Chinongrundkörper des Ubichinons ohne Isoprensubstituenten.

Erfindungsgemäße Ubichinone oder deren Derivate sind z.B. auch Alkyl-Ubichinone, insbesondere 6-Alkyl-Ubichinone mit vorzugsweise  $C_1-C_{12}$ -Alkyl-Resten. Bevorzugt wird Decyl-Ubichinon, insbesondere 6-Decyl-Ubichinon oder 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decyl-1,4-benzochinon.

Die Plastochinone sind ebenfalls aus der Literatur bekannt (z.B. „Römpp Chemie Lexikon“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 9. Auflage, S. 3477). Sie sind in der Struktur eng mit den Ubichinonen verwandt und zählen auch zu den Isoprenoid-Chinonen, da sie am Chinonring eine Seitenkette aus Isopren-Einheiten tragen. Bevorzugt werden Plastochinone mit 0 - 12, besonders bevorzugt 1 - 10 und

insbesondere 6 bis 10 Isopren-Einheiten in der Seitenkette. Gegenstand der Erfindung ist also auch der Chinongrundkörper des Plastochinons ohne Isoprensubstituenten.

Erfindungsgemäße Plastochinone oder deren Derivate sind z.B. auch Alkyl-Plastochinone mit vorzugsweise  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl-Resten. Bevorzugt werden Decyl-Plastochinone, insbesondere 5- oder 6-Decyl-Plastochinon oder 2,3-Dimethyl-5-decyl-1,4-benzochinon.

Ubichinone fungieren bei der biologischen, mitochondrialen Oxidation als Elektronenüberträger und spielen so eine bedeutende Rolle beim Energiestoffwechsel der tierischen Zellen. In kosmetischen Zubereitungen finden Ubichinone seit langem Anwendung als Antioxidantien zum Schutz oxidationsempfindlicher Substanzen.

Plastochinone sind analoge Verbindungen aus dem Pflanzenbereich, die bei der Photosynthese in den Chloroplasten der pflanzlichen Zellen eine Rolle spielen. Sie unterscheiden sich von den Ubichinonen in drei Substituenten am Chinonring, wobei die zwei Methoxy-Gruppen in den Ubichinonen durch Methylgruppen und eine Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt sind. Strukturgleich sind jedoch die kettenförmig gebundenen Isopren-Einheiten (vergl. z.B. Pfister und Arntzen, Z. für Naturforschung C34; 996ff, 1979).

Besonders bevorzugt werden die folgenden erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Kombinationen damit:

Coenzym Q - 10, Coenzym Q - 9, Coenzym Q - 8, Coenzym Q - 7,

Coenzym Q - 6,

Plastochinon mit 10 Isopreneinheiten (auch PQ-10 genannt entsprechend der IUB-Abkürzung PQ für Plastochinone, in der Formel PQ-n soll n die Anzahl der Isopreneinheiten (0 bis 12) angeben), PQ-9, PQ-8, PQ-7, PQ-6,

Vitamin A-Säure (Tretinoin).

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß Vitamin A-Säure oder deren Derivate in Kombination mit Ubichinonen und/oder Plastochinonen bei der Akne-Prophylaxe bzw. beim Schutz vor Lichtalterung bzw. bei der Reparatur von lichtbedingten Strukturschäden der Haut in synergistischer Weise zusammenwirken, was in signifikanter Weise dem Nachteil des Standes der Technik abhilft. Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination und topische Zubereitungen damit sind auch hervorragend zur Aufhellung unerwünschter Pigmentierung der Haut geeignet und zwar auch prophylaktisch.

Besonders vorteilhaft ist, daß in den erfindungsgemäßen Kombinationen die üblicherweise in topischen Zubereitungen angewendeten Mengen von Vitamin A-Säure gesenkt werden kann ohne daß eine Wirkungsminderung eintritt. Außerdem wird durch die Komponenten (B) die Stabilität der Vitamin A-Säure in den Zubereitungen erhöht und eine längere Lagerung möglich.

Unter Pigmentierung (bzw. pigmentiert) werden alle Verfärbungen der (bzw. verfärbte) Haut verstanden.

Zu der Prävention oder auch Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Pigmentierung der Haut, zählen beispielsweise die Aufhellung dunkler Haut, aber auch die Aufhellung oder Entfernung von Hyperpigmentierungen, insbesondere lokalen Hyperpigmentierungen, und Fehlpigmentierungen, die beispielsweise auch unter dem Begriff „skin-whitening (Effekt)“ bekannt sind und auch die vorbeugenden Anwendungen zu diesen Zwecken:

Weiterhin zählt zu der Prävention oder Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Pigmentierung der Haut die Verhinderung und Behandlung der Hautbräunung, insbesondere der durch UV-Strahlung hervorgerufenen Hautbräunung.

Geeignete Konzentrationen von Vitamin A-Säuren oder deren Derivaten im Sinne der Erfindung in topischen Zubereitungen liegen vorzugsweise zwischen 0,0001 und 10 Gew.-%. Die wirksamen Konzentrationen von Ubichinonen und/oder Plastochinonen in topischen Zubereitungen liegen vorzugsweise zwischen 0,001 und 90 Gew.-%.

Vorteilhaft enthalten erfindungsgemäße Hautpflegeprodukte oder Dermatika Kombinationen in folgender Zusammenstellung:

0,0001 - 1 Gew.-% Vitamin A-Säure oder deren Derivate

0,001 - 10 Gew.-% Ubichinon und/oder Plastochinon.

Bevorzugt enthalten Hautpflegepräparate oder Dermatika

0,001 - 1 Gew.-% Vitamin A-Säure oder deren Derivate und

0,01 - 1 Gew.-% Ubichinon und/oder Plastochinon, insbesondere

0,001 - 1 Gew.-% all-trans Retinsäure und

0,01 - 1 Gew.-% Coenzym Q<sub>10</sub>.

Ganz besonders bevorzugt enthalten die Hautpflegeprodukte oder Dermatika

0,01 Gew.-% all-trans Retinsäure

0,3 Gew.-% Coenzym Q<sub>10</sub>.

Im Rahmen der Anmeldung sind Gewichtsprozente bezogen auf 100% Gesamtzusammensetzung des jeweiligen erfindungsgemäßen Hautpflegepräparates oder Dermatikums gemeint.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen oder Wirkstoffe können in den topischen Zubereitungen in Mengen von 0,0001 bis 99 Gew.-%, z.B. auch in Mengen von 0,001 bis 50 Gew.-% vorliegen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen oder Wirkstoffe in den topischen Zubereitungen in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere in Mengen von 0,1 bis 1 Gew.-% vorliegen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

In den Kombinationen können die Gewichtsverhältnisse (A) : (B) der beiden Komponenten in großen Bereichen schwanken, z.B. im Verhältnis 1 : 100 bis 1 : 1, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 15 bis 1 : 1. Sie können z.B. auch im Gewichtsverhältnis 1 : 2 bis 1 : 1 oder 1 : 1 vorliegen.

Erfindungsgemäße topische Zubereitungen oder Zusammensetzungen mit den erfindungsgemäßen Kombinationen und Wirkstoffen sind alle gängigen Anwendungsformen, z.B. Cremes (W/O, O/W, W/O/W), Gele, Lotionen, Milchen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können als flüssige, pastöse oder feste Zubereitungen formuliert werden, beispielsweise als wäßrige oder alkoholische Lösungen, wäßrige Suspensionen, Emulsionen, Salben, Cremes, Öle, Pulver oder Stifte. In Abhängigkeit von der gewünschten Formulierung können Wirkstoffe in pharmazeutische und kosmetische Grundlagen für topische Applikationen eingearbeitet werden, die als weitere Komponenten beispielsweise Ölkomponenten, Fett und Wachse, Emulgatoren, anionische, kationische, ampholytische, zwitterionische und/oder nichtionogene Tenside, niedere ein- und mehrwertige Alkohole, Wasser, Konservierungsmittel, Puffersubstanzen, Verdickungsmittel, Duftstoffe, Farbstoffe und Trübungsmittel enthalten. Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe auch in transdermalen therapeutischen Systemen, insbesondere kubischen Systemen verwendet werden.

Es ist ferner von Vorteil, den Zubereitungen Antioxidantien (z.B. alpha-Tocopherol, Vitamin A und C, Imidazole, alpha-Hydroxycarbonsäuren (z.B. Äpfelsäure,

Glycolsäure, Gluconsäure, Salicylsäure sowie deren Derivate) und/oder Eisenkomplexbildner (z.B. EDTA, alpha-Hydroxyfettsäuren) und/oder bekannte UV-Lichtschutzfilter in Mengen von z.B. 0,1 bis 10 Gew.-% zuzusetzen, um die Stabilität der oxidationsempfindlichen Wirkstoffe zu gewährleisten.

Auch ist es vorteilhaft, den Zubereitungen insbesondere 0,01 - 10 Gew.-% an Stoffen bzw. Stoffkombinationen des aeroben zellulären Energiestoffwechsels (z.B. zelluläre Energieüberträger wie Kreatin, Guanin, Guanosin, Adenin, Nicotin, Nicotinamid, Riboflavin), Coenzyme (z.B. Pantothersäure, Panthenol, Liponsäure, Niacin), Hilfsfaktoren (z.B. L-Carnitin, Uridin), Substrate (z.B. Hexosen, Pentosen, Fettsäuren) und intermediäre Stoffwechselprodukte (z.B. Zitronensäure, Pyruvat) und/oder Glutathion zuzusetzen.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVA- und/oder im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel für die Haut dienen. In den Zubereitungen wirken die UV-Absorber gegenüber den Wirkstoffen als Antioxidantien.

Enthalten die erfindungsgemäßen Emulsionen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z.B.:

3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher.

Vorteilhaft wasserlösliche UVB-Filter sind z.B.:

Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst.

Es kann auch von Vorteil sein, erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-Isopropylphenyl)propan-1,3dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind also auch die Kombinationen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, insbesondere in den topischen Zubereitungen, mit Antioxidantien, Stoffen des aeroben zellulären Energiestoffwechsels und/oder UV-Absorbern, durch die sich z.B. die Stabilität und die Wirkung der Zubereitung verbessern läßt.

Darüber hinaus können schützende Formulierungsformen angewendet werden, wobei die erfindungsgemäßen Stoffe z.B. in Liposomen, Micellen, Nanosphären usw. aus z.B. hydrierten Amphiphilen, wie z.B. Ceramiden, Fettsäuren, Sphingomyelin und Phosphoglyceriden bzw. in Zyklodextrane eingeschlossen (verkapselt) werden. Weiterer Schutz kann durch die Verwendung von Schutzgas (z.B. N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>) bei der Formulierung und die Verwendung gasdichter Verpackungsformen erreicht werden.

Weitere Hilfs- und Zusatzstoffe können wasserbindende Stoffe, Verdicker, Füllstoffe, Parfüm, Farbstoffe, Emulgatoren, Wirkstoffe wie Vitamine, Konservierungsmittel, Wasser und/oder Salze sein.

Bei der Verarbeitung der Wirkstoffe und anderer oxidationsempfindlicher Stoffe sollte die Temperatur nicht über 40°C liegen. Ansonsten sind die üblichen Maßregeln zu beachten, die dem Fachmann bekannt sind.

Die erfindungsgemäßen Stoffgruppen lassen sich so in alle Grundlagen einarbeiten. Grundsätzlich sind allerdings W/O- und O/W- und W/O/W-Emulsionen bevorzugt. Besonders vorteilhaft können erfindungsgemäße Kombinationen in Produkte wie

beispielsweise O/W-Cremes, W/O-Cremes, O/W-Lotionen oder W/O-Lotionen eingesetzt werden.

Mengenangaben, Prozentangaben oder Teile beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht, insbesondere auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen oder der jeweiligen Mischung.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu schränken. Die Mengenangaben sind Gewichtsteile oder Gewichtsprozent bei den „100“ Angaben.



## Beispiel I

Hautcreme vom W/O-Typ

Vaseline DAB 9	13
Glycerin DAB 9	6,3
Wasser VES	34,4
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	31
Cetearylalkohol/TEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	2,5

In die 75°C warme Fettphase werden 0,3 Teile Coenzym Q<sub>10</sub> in 3 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Creme entstanden ist. 0,03 Teile all-trans Retinsäure werden bei Raumtemperatur in weiteren 3,47 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Creme eingerührt.

Beispiel I hat folgende endgültige Zusammensetzung:

Vaseline DAB 9	13
Glycerin DAB 9	6,3
Wasser VES	34,4
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	43,47
Cetearylalkohol/TEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	2,5
all-trans-Retinsäure	0,03
<u>Coenzym Q<sub>10</sub></u>	<u>0,3</u>
	100

## Beispiel II

Hautcreme vom W/O-Typ

PEG-1 Glyceryl-Oleostearat +	
Paraffinwachs	8
Vaseline DAB	2,8
Paraffinwachs/Paraffin	1,8
Ceresin	2,2
Octyldodecanol	10
Propylenglycol	1
Glycerin	1
Magnesiumsulfat	0,7
Wasser VES	59,7
Summe Additive (Parfüm, Konservierung, Stabilisation)	0,8

In die 75°C warme Fettphase werden 0,2 Teile Coenzym Q<sub>10</sub> und 0,2 Teile Coenzym Q<sub>6</sub> in 6 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Creme entstanden ist. 0,02 Teile all-trans Retinsäure werden bei Raumtemperatur in weiteren 5,88 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Creme eingerührt.

Beispiel II hat folgende endgültige Zusammensetzung:

PEG-1 Glyceryl-Oleostearat +	
Paraffinwachs	8
Vaseline DAB	2,8
Paraffinwachs/Paraffin	1,8
Paraffinöl	
(Mineralöl 5E, Shell)	11,88
Ceresin	2,2
Octyldodecanol	10
all-trans-Retinsäure	0,02
Coenzym Q <sub>6</sub>	0,2
Coenzym Q <sub>10</sub>	0,2
Propylenglycol	1
Glycerin	1
Magnesiumsulfat	0,7
Wasser VES	59,4
Summe Additive (Parfüm,	
<u>Konservierung, Stabilisation)</u>	<u>0,8</u>
	100

## Beispiel III

Hautcreme vom O/W-Typ

Octyldodecanol	
(Emulgade F, Henkel KGaA)	9,3
Cetearylalkohol/TEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	3,7
Wasser VES	73,7
Glycerin DAB 9	4,6

In die 75°C warme Fettphase werden 0,9 Teile Coenzym Q<sub>10</sub> in 4 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Creme entstanden ist. 0,01 Teile all-trans Retinsäure werden bei Raumtemperatur in weiteren 3,79 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Creme eingerührt.

Beispiel III hat folgende endgültige Zusammensetzung:

Octyldodecanol	
(Emulgade F, Henkel KGaA)	9,3
Cetearylalkohol/TEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	3,7
Wasser VES	73,7
Glycerin DAB 9	4,6
Paraffinöl	
(Mineralöl eE, Shell)	7,79
Coenzym Q <sub>10</sub>	0,9
<u>all-trans-Retinsäure</u>	<u>0,01</u>
	100

## Beispiel IV

O/W-Lotion

Steareth-2	3
Steareth-21	2
Cetearylalkohol/TEG-40-	
Castor Oil/Natriumcetearyl-	
sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	2,5
Propylenglycol	1
Glycerin	1
Wasser VES	74,3
Summe Additive (Parfüm, Konservierung, Stabilisation)	0,8

In die 75°C warme Fettphase werden 0,1 Teile Coenzym Q<sub>10</sub> in 5,2 Teile Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Lotion entstanden ist. 0,05 Teile all-trans Retinsäure werden bei Raumtemperatur in weiteren 9,85 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Lotion eingerührt.

Beispiel IV hat folgende endgültige Zusammensetzung:

Steareth-2	3
Steareth-21	2
Cetearylalkohol/TEG-40- Castor Oil/Natriumcetearyl- sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	2,5
Paraffinöl (Mineralöl eE, Shell)	14,85
Propylenglycol	1
Coenzym Q <sub>10</sub>	0,1
all-trans-Retinsäure	0,05
Glycerin	1
Wasser VES	74,3
Summe Additive (Parfüm, <u>Konservierung, Stabilisation</u> )	<u>0,8</u>
	100

## Beispiel V

O/W-Lotion

Octyldodecanol (Emulgade F, Henkel KGaA)	5,6
Cetearylalkohol/TEG-40- Castor Oil/Natriumcetearyl- sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	8,9
Cetearylisononanoat (Cetiol 5N, Henkel KGaA)	7,5
Wasser VES	62,3
Glycerin DAB 9	4,7

In die 75°C warme Fettphase werden 0,4 Teile Coenzym Q<sub>10</sub> in 6 Teilen Paraffinöl gelöst eingearbeitet. Die Fettphase wird sodann zu der 75°C warmen Wasserphase gegeben, verrührt und homogenisiert, bis eine gleichmäßige hellgelbe Lotion entstanden ist. 0,04 Teile all-trans Retinsäure werden bei Raumtemperatur in weiteren 4,56 Teilen Paraffinöl gelöst und in die abgekühlte Lotion eingerührt.

Beispiel V hat folgende endgültige Zusammensetzung:

Octyldodecanol (Emulgade F, Henkel KGaA)	5,6
Cetearylalkohol/TEG-40- Castor Oil/Natriumcetearyl- sulfat (Eutanol G, Henkel KGaA)	8,9
Cetearylisononanoat (Cetiol 5N, Henkel KGaA)	7,5
Wasser VES	62,3
Glycerin DAB 9	4,7
Paraffinöl (Mineralöl eE, Shell)	10,56
Coenzym Q <sub>10</sub>	0,4
<u>all-trans-Retinsäure</u>	<u>0,04</u>
	100



## Beispiel VI

Hautöl

Glyceryltricaprylat (Miglyol 812, Dynamit Nobel)	21
Hexyllaurat (Cetiol A, Henkel KGaA)	20
Octylstearat (Cetiol 886, Henkel KGaA)	20
Paraffinöl (Mineralöl 5E, Shell)	36,98
all-trans-Retinsäure	0,02
Coenzym Q <sub>6</sub>	1,6
<u>Coenzym Q<sub>10</sub></u>	<u>0,4</u>
	100

Die Komponenten werden bei 25°C verrührt, bis eine gleichmäßige, klare Mischung entstanden ist.

## Beispiel VII

Hautöl

Glyceryltricaprylat (Miglyol 812, Dynamit Nobel)	21
Hexyllaurat (Cetiol A, Henkel KGaA)	20
Octylstearat (Cetiol 886, Henkel KGaA)	20
Paraffinöl (Mineralöl 5E, Shell)	36,98
Tocoretinat	0,02
Coenzym Q10	2,0
	100

## Patentansprüche

X

- Topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Vitamin A-Säure oder deren Derivaten, in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten.
2. Zubereitungen gemäß Anspruch 1 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (A), kombiniert mit einer Verbindung oder zwei Verbindungen oder drei Verbindungen aus der Gruppe (B).
  3. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie all-trans Retinsäure enthalten.
  4. Zubereitungen gemäß Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Ubichinon enthalten.
  5. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie all-trans-Retinsäure und Coenzym Q-10 enthalten.
  6. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Ubichinone oder Plastochinone mit 0 bis 12 Isopreneinheiten und/oder gegebenenfalls Alkyl-Reste besitzen.
  7. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ubichinone oder Plastochinone 9 oder 10 Isopreneinheiten besitzen.

~~8~~

Verwendung topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe (A), bestehend aus Vitamin A-Säure oder deren Derivaten, in Kombination mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe (B), bestehend aus Ubichinonen und deren Derivaten und Plastochinonen und deren Derivaten, zur Pflege und prophylaktischen Behandlung bei Akne und zur Pflege und Prophylaxe bei Lichtalterung und zur Behandlung lichtgealterter Haut und zur Aufhellung von unerwünschter Pigmentierung der Haut.

9. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Antioxidantien, Stoffe des aeroben zellulären Energiestoffwechsels und/oder UV-Absorber enthalten.
10. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, insbesondere W/O-, O/W- oder W/O/W-Emulsionen sind.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PCT/EP 99/02854

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K7/48 A61K31/20 A61K31/355

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 26180 A (BEIERSDORF AG) 5 October 1995 (1995-10-05) cited in the application page 1-12; claims; examples ---	1, 2, 4-10
X	US 5 378 461 A (NEIGUT STANLEY J) 3 January 1995 (1995-01-03) column 2-3; claims 1, 5 ---	1, 2, 4-10
X	US 5 362 494 A (ZYSMAN ALEXANDRE ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08) column 7, line 55-60; claims 5, 6; table ---	1, 2
A	WO 95 11015 A (ELSON MELVIN L) 27 April 1995 (1995-04-27) claims -----	1, 2, 4-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1999

Date of mailing of the international search report

03/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02854

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9526180 A	05-10-1995	DE 4410238 A WO 9526181 A WO 9526182 A EP 0751761 A EP 0751762 A EP 0751763 A JP 9510723 T JP 9510724 T JP 9510725 T US 5912272 A US 5889062 A	28-09-1995 05-10-1995 05-10-1995 08-01-1997 08-01-1997 08-01-1997 28-10-1997 28-10-1997 28-10-1997 15-06-1999 30-03-1999
US 5378461 A	03-01-1995	NONE	
US 5362494 A	08-11-1994	FR 2669023 A FR 2680171 A AT 117665 T CA 2073353 A DE 69107056 D DE 69107056 T DK 510165 T EP 0510165 A ES 2067255 T WO 9208685 A GR 3015846 T US 5539129 A	15-05-1992 12-02-1993 15-02-1995 15-05-1992 09-03-1995 18-05-1995 10-04-1995 28-10-1992 16-03-1995 29-05-1992 31-07-1995 23-07-1996
WO 9511015 A	27-04-1995	US 5510391 A AU 684850 B AU 8089494 A CA 2174666 A EP 0727985 A JP 9502450 T NZ 275313 A	23-04-1996 08-01-1998 08-05-1995 27-04-1995 28-08-1996 11-03-1997 29-06-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02854

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K7/48 A61K31/20 A61K31/355

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 26180 A (BEIERSDORF AG) 5. Oktober 1995 (1995-10-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 1-12; Ansprüche; Beispiele	1,2,4-10
X	US 5 378 461 A (NEIGUT STANLEY J) 3. Januar 1995 (1995-01-03) Spalte 2-3; Ansprüche 1,5	1,2,4-10
X	US 5 362 494 A (ZYSMAN ALEXANDRE ET AL) 8. November 1994 (1994-11-08) Spalte 7, Zeile 55-60; Ansprüche 5,6; Tabelle	1,2
A	WO 95 11015 A (ELSON MELVIN L) 27. April 1995 (1995-04-27) Ansprüche	1,2,4-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kanbier, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02854

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9526180	A	05-10-1995	DE	4410238 A	28-09-1995
			WO	9526181 A	05-10-1995
			WO	9526182 A	05-10-1995
			EP	0751761 A	08-01-1997
			EP	0751762 A	08-01-1997
			EP	0751763 A	08-01-1997
			JP	9510723 T	28-10-1997
			JP	9510724 T	28-10-1997
			JP	9510725 T	28-10-1997
			US	5912272 A	15-06-1999
			US	5889062 A	30-03-1999
US 5378461	A	03-01-1995	KEINE		
US 5362494	A	08-11-1994	FR	2669023 A	15-05-1992
			FR	2680171 A	12-02-1993
			AT	117665 T	15-02-1995
			CA	2073353 A	15-05-1992
			DE	69107056 D	09-03-1995
			DE	69107056 T	18-05-1995
			DK	510165 T	10-04-1995
			EP	0510165 A	28-10-1992
			ES	2067255 T	16-03-1995
			WO	9208685 A	29-05-1992
			GR	3015846 T	31-07-1995
			US	5539129 A	23-07-1996
WO 9511015	A	27-04-1995	US	5510391 A	23-04-1996
			AU	684850 B	08-01-1998
			AU	8089494 A	08-05-1995
			CA	2174666 A	27-04-1995
			EP	0727985 A	28-08-1996
			JP	9502450 T	11-03-1997
			NZ	275313 A	29-06-1999



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**